

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/311600

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K39/395(2006.01)i, A61K9/19(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/46(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, G01N33/15(2006.01)i,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K39/395(2006.01), A61K9/19(2006.01), A61K47/02(2006.01), A61K47/10(2006.01), A61K47/18(2006.01), A61K47/22(2006.01), A61K47/26(2006.01), A61K47/46(2006.01), A61P43/00(2006.01), G01N33/15(2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JMEDPLUS (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPLUS (JDream2)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COCHLOVIUS B., Treatment of human B cell lymphoma xenografts with a CD3 x CD19 diabody	1-6, 9, 14-19, 22
Y	and T cells, Journal of immunology, 2000,	10
A	Vol.165, No.2, pages 888 to 895	12, 13, 23, 24, 36-42
Y	WO 2004/019966 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 11 March, 2004 (11.03.04), Full text & EP 1541165 A1 & US 2006/058511 A1	10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 August, 2006 (17.08.06)

Date of mailing of the international search report  
29 August, 2006 (29.08.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/311600

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-515323 A (OXFORD BIOMEDICA (UK) LTD.), 07 May, 2003 (07.05.03), Claims; Par. No. [0208] & WO 2001/36486 A2 & EP 1242456 A2 & US 2003/083290 A1 & US 2004/131591 A1 & US 2004/265275 A1 & US 2006/014222 A1	10
Y	JP 2002-543822 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP., US), 24 December, 2002 (24.12.02), Par. Nos. [0020], [0075] & WO 2000/69462 A1 & EP 1178829 A1	10
P, X	WO 2005/107784 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, JP), 17 November, 2005 (17.11.05), Par. No. [0147]; example 1 (Family: none)	1-6, 9, 14-19, 22
A	KIPRIYANOV S.M., Bispecific tandem diabody for tumor therapy with improved antigen binding and pharmacokinetics, Journal of Molecular Biology, 1999, Vol.293, No.1, pages 41 to 56	12, 13, 23, 24, 36-42
A	Voelkel T., Optimized linker sequences for the expression of monomeric and dimeric bispecific single-chain diabodies, Protein Engineering, 2001, Vol.14, No.10, pages 815 to 823	12, 13, 23, 24, 36-42
A	Meng R., The evaluation of recombinant, chimeric, tetravalent antihuman CD22 antibodies, Clinical cancer research, 2004, Vol.10, No.4, pages 1274 to 1281	12, 13, 23, 24, 36-42
A	JAGER M., Folding and Assembly of an Antibody Fv Fragment, a Heterodimer Stabilized by Antigen, Journal of Molecular Biology, 1999, Vol.285, No.5, pages 2005 to 2019	12, 13, 23, 24, 36-42
A	KORN T., Recombinant bispecific antibodies for the targeting of adenoviruses to CEA- expressing tumour cells: a comparative analysis of bacterially expressed single-chain diabody and tandem scFv, Journal of Gene Medicine, 2004, Vol.6, No.6, pages 642 to 651	12, 13, 23, 24, 36-42
A	KIPRIYANOV S.M., Effect of Domain Order on the Activity of Bacterially Produced Bispecific Single-chain Fv Antibodies, Journal of Molecular Biology, 2003, Vol.330, No.1, pages 99 to 111	12, 13, 23, 24, 36-42

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/311600

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

G01N33/50(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

G01N33/50(2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2006/311600

Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Part of claims 1-6, 10, 12-19, 23, 24 and 36-42, and claims 9 and 22

Remark on Protest  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/311600

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

## <Concerning unity of invention>

A. Part of claims 1-6, 10, 12-19, 23, 24 and 36-42, and claims 9 and 22 relate to a pharmaceutical composition containing a salt and sc(Fv)2.

B. Part of claims 1-6, 10, 12-19, 23, 24 and 36-42 relates to a pharmaceutical composition containing an aminosugar and sc(Fv)2.

C. Part of claims 1-6, 10, 12-19, 23, 24 and 36-42 relates to a pharmaceutical composition containing a sugar alcohol and sc(Fv)2.

D. Part of claims 1-6, 10, 12-19, 23, 24 and 36-42 relates to a pharmaceutical composition containing an amino acid and sc(Fv)2.

E. Part of claims 1-6, 10, 12-19, 23, 24 and 36-42, and claims 7, 8, 20 and 21 relate to a pharmaceutical composition containing a pH adjuster and sc(Fv)2.

F. Part of claims 12 and 36, and claims 11 and 25 relate to a lyophilized formulation containing sc(Fv)2.

G. Claims 26-35 relate to a method of suppressing isomerization of an active ingredient in a pharmaceutical composition.

H. Claim 43 relates to a screening method for a substance that suppresses an isomerization reaction of sc(Fv)2.

The pharmaceutical composition containing sc(Fv)2 which is a matter common to A and B-F is publicly known as described in, for example, the document (COCHLOVIUS B, Treatment of human B cell lymphoma xenografts with a CD3 x CD19 diabody and T cells, Journal of immunology, 2000, Vol. 165, No. 2, pp. 888-895).

The pharmaceutical composition which is a matter common to A and G is publicly known without referring to documents.

Accordingly, the matter common to these falls into the category of the prior art, therefore, this is not considered as a special technical feature. Further, there is no other common matter which is common to all the claims and considered as a special technical feature.

H is not a method of producing a substance that suppresses an isomerization reaction of sc(Fv)2 such as a salt or an aminosugar, or a method using these substances. Further, there is no suggestion that relating to a specific structure of a compound required for suppressing an isomerization reaction of sc(Fv)2. Accordingly, there is no single general inventive concept between A and H.

Thus, the number of inventions contained in this application is 8.

国際調査報告		国際出願番号 P C T / J P 2 0 0 6 / 3 1 1 6 0 0	
A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. A61K39/395(2006.01)i, A61K9/19(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/46(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, G01N33/15(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. A61K39/395(2006.01), A61K9/19(2006.01), A61K47/02(2006.01), A61K47/10(2006.01), A61K47/18(2006.01), A61K47/22(2006.01), A61K47/26(2006.01), A61K47/46(2006.01), A61P43/00(2006.01), G01N33/15(2006.01), G01N33/50(2006.01)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 6 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 6 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 6 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）			
CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X  Y A	COCHLOVIUS B., Treatment of human B cell lymphoma xenografts with a CD3 x CD19 diabody and T cells, Journal of immunology, 2000, Vol.165, No.2, p.888-895	1-6, 9, 14-19, 22 10 12, 13, 23, 24, 36-42	
Y	WO 2004/019966 A1 (CHUGAI SEIYAKU KK) 2004.03.11, 全文 & EP 1541165 A1 & US 2006/058511 A1	10	
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー			
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 1 7 . 0 8 . 2 0 0 6		国際調査報告の発送日 2 9 . 0 8 . 2 0 0 6	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 今村 玲英子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 3436



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-515323 A (OXFORD BIOMEDICA (UK) LIMITED) 2003.05.07, 特許請求の範囲、【0208】 & WO 2001/36486 A2 & EP 1242456 A2 & US 2003/083290 A1 & US 2004/131591 A1 & US 2004/265275 A1 & US 2006/014222 A1	10
Y	JP 2002-543822 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP, US) 2002.12.24, 【0020】、【0075】 & WO 2000/69462 A1 & EP 1178829 A1	10
P, X	WO 2005/107784 A1 (CHUGAI SEIYAKU KK, JP) 2005.11.17, [0147]実施例1 (ファミリーなし)	1-6, 9, 14-19, 22
A	KIPRIYANOV S.M, Bispecific tandem diabody for tumor therapy with improved antigen binding and pharmacokinetics, Journal of Molecular Biology, 1999, Vol.293, No.1, p.41-56	12, 13, 23, 24, 36-42
A	Völkel T., Optimized linker sequences for the expression of monomeric and dimeric bispecific single-chain diabodies, Protein Engineering, 2001, Vol.14, No.10, p.815-823	12, 13, 23, 24, 36-42
A	Meng R, The evaluation of recombinant, chimeric, tetravalent antihuman CD22 antibodies, Clinical cancer research, 2004, Vol.10, No.4, p.1274-1281	12, 13, 23, 24, 36-42
A	JAGER M., Folding and Assembly of an Antibody Fv Fragment, a Heterodimer Stabilized by Antigen, Journal of Molecular Biology, 1999, Vol.285, No.5, p.2005-2019	12, 13, 23, 24, 36-42
A	KORN T., Recombinant bispecific antibodies for the targeting of adenoviruses to CEA-expressing tumour cells: a comparative analysis of bacterially expressed single-chain diabody and tandem scFv, Journal of Gene Medicine, 2004, Vol.6, No.6, p.642-651	12, 13, 23, 24, 36-42
A	KIPRIYANOV S. M., Effect of Domain Order on the Activity of Bacterially Produced Bispecific Single-chain Fv Antibodies, Journal of Molecular Biology, 2003, Vol.330, No.1, p.99-111	12, 13, 23, 24, 36-42

第 I 欄   ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1.   b の続き）

1.   この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、  
以下に基づき国際調査を行った。
- a.   タイプ

☒   配列表

☐   配列表に関連するテーブル
- b.   フォーマット

☐   紙形式

☒   電子形式
- c.   提出時期

☒   出願時の国際出願に含まれていたもの

☐   この国際出願と共に電子形式により提出されたもの

☐   出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの
2.   ☐   さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
3.   補足意見：



第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲\_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲\_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲\_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6. 4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。  
＜特別ページ参照＞

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲(1-6, 10, 12-19, 23, 24, 36-42 の一部, 9, 22)

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

＜発明の単一性について＞

A. 請求の範囲(1-6, 10, 12-19, 23, 24, 36-42 の一部, 9, 22)は、塩と sc(Fv)2 を含有する医薬組成物に関するものである。

B. 請求の範囲(1-6, 10, 12-19, 23, 24, 36-42 の一部)は、アミノ糖と sc(Fv)2 を含有する医薬組成物に関するものである。

C. 請求の範囲(1-6, 10, 12-19, 23, 24, 36-42 の一部)は、糖アルコールと sc(Fv)2 を含有する医薬組成物に関するものである。

D. 請求の範囲(1-6, 10, 12-19, 23, 24, 36-42 の一部)は、アミノ酸と sc(Fv)2 を含有する医薬組成物に関するものである。

E. 請求の範囲(1-6, 10, 12-19, 23, 24, 36-42 の一部, 7, 8, 20, 21)は、pH調整剤と sc(Fv)2 を含有する医薬組成物に関するものである。

F. 請求の範囲(12, 36 の一部, 11, 25)は、sc(Fv)2 を含有する凍結乾燥製剤に関するものである。

G. 請求の範囲(26-35) は、医薬組成物中の有効成分の異性化を抑制する方法に関するものである。

H. 請求の範囲(43)は、sc(Fv)2 の異性化反応を抑制する物質のスクリーニング方法に関するものである。

AとB－Fに共通の事項である、sc(Fv)2 を含有する医薬組成物は、例えば文献(COCHLOVIUS B, Treatment of human B cell lymphoma xenografts with a CD3 x CD19 diabody and T cells, Journal of immunology, 2000, Vol.165, No.2, p.888-895)に記載されるように、公知である。

AとGに共通の事項である医薬組成物は、文献を挙げるまでもなく公知である。

したがって、これらの共通の事項は先行技術の域を出ないから、これを特別な技術的特徴であるとは認められず、また、請求の範囲すべてに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項も存在しない。

Hは、塩、アミノ糖等の sc(Fv)2 の異性化反応を抑制する物質の製造方法ではなく、これらを使用する方法でもない。また、sc(Fv)2 の異性化反応を抑制するために要求される化合物の特定構造に関する示唆がなされているものでもないから、AとHには、単一の一般的発明概念が存在するとはいえない。

したがって、本願に含まれる発明の数は8である。